

## 症例報告

## カルバマゼピン内服後に急激な血圧上昇と Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome を呈した 21 歳男性例

古田 夏海\* 藤田 行雄 関根 彰子 池田 将樹 岡本 幸市

要旨：症例は右特発性三叉神経痛の 21 歳の男性である。カルバマゼピン (CBZ) の内服開始後にすみやかに痛みは軽減したが、急激に血圧が上昇し、意識障害を発症した。頭部 MRI で両側の後頭葉、頭頂葉および前頭葉に血管原性浮腫をみとめ、高血圧にともなう reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) と診断した。降圧療法およびステロイド投与で意識障害は改善したが、降圧剤への反応は不十分であり、CBZ 内服中止にて血圧は正常化した。CBZ 単剤で高血圧をきたした報告はまれであり、これまでに RPLS をおこした報告例はないが、血圧上昇の原因薬剤として CBZ も考慮する必要がある。

(臨床神経, 49 : 191—193, 2009)

Key words : カルバマゼピン, 高血圧, RPLS, 特発性三叉神経痛

## はじめに

カルバマゼピン (carbamazepine : CBZ) は、てんかんや三叉神経痛に対し日常臨床で頻用される抗てんかん薬の 1 つである。その副作用としての高血圧の報告は少ない<sup>1)</sup>。CBZ 単剤で急激な血圧上昇をきたし、その結果 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS) をおこしたと考えられる症例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：21 歳、男性、大学生。

主訴：右顔面の痛み。

既往歴：小児喘息 (中学 1 年まで)。

家族歴：類症なし。血族結婚なし。

生活歴：機会飲酒、喫煙なし。

常用薬：なし。

現病歴：平成 20 年 3 月下旬より右頬部、右口唇に発作性の激痛が出現した。そのために食事も摂取できなくなったため、発症から 7 日後に当科に入院した。

現症：身長 163cm, 体重 51kg, 血圧 110/60mmHg, 一般身体所見に異常をみとめなかった。

神経学的所見：意識清明。右三叉神経第 2, 3 枝領域に trigger point を有する発作性疼痛あり。運動系, 小脳系, 腱反射, 自律神経系に異常所見なし。

検査所見：血液検査では, WBC 11,400/ $\mu$ l, IgE 2,057mg/dl

と上昇をみとめたが、血算、一般生化学、凝固系、免疫系すべて正常であった。髄液検査も正常であった。入院時の頭部 MRI では異常所見をみとめなかった。

入院後経過：特発性三叉神経痛と診断し、入院初日より CBZ 200mg/日の投与を開始し、第 3 病日に 400mg/日まで増量した。CBZ 内服開始後、疼痛は軽減し食事摂取も可能となった。一方で、急激な血圧上昇がみられ、第 5 病日には 170/126mmHg まで上昇し、その後も高血圧が続いた。二次性高血圧の鑑別のための内分泌検査では、交感神経系の活性亢進 (ノルアドレナリン 1.18ng/ml, アルドステロン 628pg/ml, レニン活性 4.2ng/ml/h) がみとめられた。腹部エコー、腹部 CT では副腎に異常所見をみとめなかった。第 8 病日に問いかけに対する反応が低下した。血糖やアンモニアは正常範囲内であり、低酸素血症、高炭酸ガス血症はみられなかった。CBZ の血中濃度は 6.4 $\mu$ g/ml と治療域であった。脳波は 6~7Hz の  $\theta$  波の混入がみられたが、局在性、左右差はなく、明らかな癲癇性棘波はみとめなかった。第 9 病日の頭部 MRI では、両側の後頭葉、頭頂葉および前頭葉の皮髄境界付近の一部に、T<sub>2</sub>強調像 (T2WI)、FLAIR 像で高信号病変をみとめた (Fig. 1A)。同部位は拡散強調像 (DWI) では等信号、ADC 値は上昇し (Fig. 1B)、ガドリニウムによる造影効果はなく、これらは血管原性浮腫と考えられた。

高血圧が続く間に意識障害を呈し、かつ MRI 所見の特徴からも RPLS をうたがいが、直ちにニカルジピン 2mg/時の静脈内投与を開始し、同時にメチルプレドニゾン 1,000mg/日のパルス療法を 3 日間併用した。第 12 病日よりニカルジピンからアムロジピン 5mg/日の内服に変更した。第 15 病日には意

\*Corresponding author: 群馬大学大学院脳神経内科学 [〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15]

群馬大学大学院脳神経内科学

(受付日：2008 年 11 月 19 日)

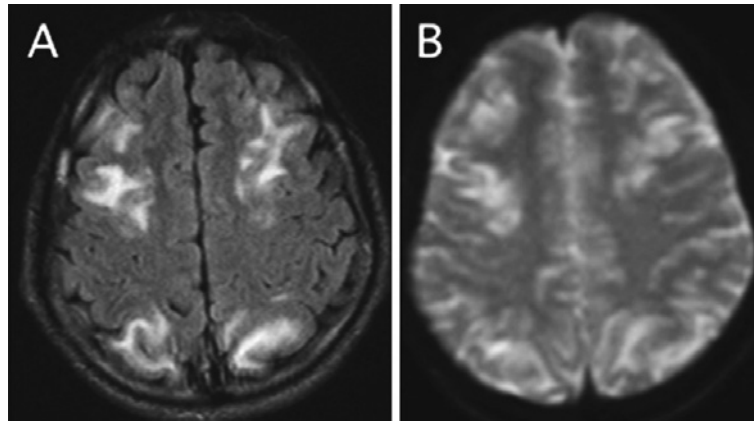


Fig. 1 MRI images 9th hospital day.

A: FLAIR image. (A; 1.5T TR/TE 9,000/129). Diffuse high signal intensity lesions were detected in the bilateral fronto-parieto-occipital subcortical white matter.

B: ADC image demonstrated high intensity in the same area.

識はほぼ清明となったが、降圧の効果は不十分であった。この原因としてCBZの副作用の可能性も考え、第15病日にCBZ内服を中止し、さらに第16病日よりバルサルタン40mg/日の内服を開始したところ徐々に血圧が正常化し、その後降圧薬の服用なしで正常血圧となった。CBZ内服中止後も三叉神経痛の再発はみられなかった。

第26病日の頭部MRIでは、第9病日にみられた両側の後頭葉、頭頂葉および前頭葉の病変の消失をみとめた。MRAでは、経過を通じて明らかな血管攣縮はみとめられなかった。

## 考 察

本例はCBZの内服開始後に、急激な血圧上昇と意識障害がみられ、MRI上で可逆性の白質病変がみとめられた。意識障害の原因としては、血圧の急激な上昇後に特徴的な頭部MRI所見を呈していること、また意識障害をきたす他の原因が否定されていることからRPLSと診断した<sup>2)3)</sup>。

一方、本例では意識障害や画像所見の改善にくらべて、血圧のコントロールに苦慮した。本例は高血圧の既往はなく、入院後に急激な血圧上昇が生じた。この原因として、疼痛によるものは、痛みが軽減しているにもかかわらず、血圧上昇がみられていることから考えにくいと思われる。また、二次性高血圧をきたす疾患もみとめられなかったため、CBZの副作用による血圧上昇が考えられた。

CBZ単独による血圧上昇の報告は、過去に2例がある。1例目は20歳男性で高血圧の既往はなく、痙攣に対してCBZを投与したところ血圧上昇がみられ、CBZの投与中止にて血圧が正常化した。この論文では抗利尿ホルモン（ADH）の分泌が亢進した結果、血圧上昇が生じた可能性が推測されている<sup>4)</sup>。CBZはADHの分泌を刺激することが知られており<sup>5)</sup>、血管平滑筋細胞に存在するADHの受容体に作用して血管収縮をおこし、血圧上昇作用を発現する<sup>6)</sup>。本症例では水利尿不全、体液貯留、低Na血症などのADHの分泌過剰を示唆する

所見をみとめなかった。2例目は33歳男性で、痙攣発作に対してCBZを投与したところ血圧上昇がみられた<sup>1)</sup>。この論文の著者らは、CBZは三環系抗うつ薬と同じ分子構造を有しており、三環系抗うつ薬は、交感神経末端でのカテコラミン再取り込みを抑制することによって血圧上昇が生ずると考えられている<sup>7)</sup>。本例でも血中の交感神経系の活性亢進がみられたことから、交感神経末端でのカテコラミン再取り込み抑制の機序による血圧上昇が推測される。また本例で、ニカルジピン、アムロジピンの効果が乏しかった原因としては、CBZによるCYP3A4誘導作用により、Ca拮抗薬がすみやかに代謝された可能性が考えられる<sup>8)9)</sup>。

RPLSは高血圧だけでなく、免疫抑制薬などの様々な薬剤が原因となり発症することが知られている<sup>2)10)</sup>。一般に薬剤が原因となるRPLSではその発症に血管内皮細胞障害の関与が考えられているが、これまでにCBZで血管内皮細胞障害をおこしたとする報告はなかった。このことから、本例ではCBZによる急激な血圧上昇によりRPLSを発症したものと考えた。CBZ単剤で高血圧をきたした報告はまれであり、これまでにRPLSをおこした報告例はない。CBZの投与開始後に血圧上昇がみられたばあいには、その原因として本薬も考慮する必要がある。また降圧薬の選択にはその相互作用にも留意する必要があると考えられた。

本論文の要旨の一部は、第186回日本神経学会関東地方会(2008年9月、東京)で発表した。

## 文 献

- 1) Jette N, Veregin T, Guberman A: Carbamazepine-induced hypertension. *Neurology* 2002; 59: 275-276
- 2) 中島雅士: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS). *脳神経* 2005; 57: 767-777
- 3) Stott VL, Hurrell MA, Anderson TJ: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a misnomer reviewed. *Internal Med J* 2005; 35: 83-90

- 4) Bo GP, Cocito L, Maffini M, et al: Ipertensione arteriosa da carbamazepine (Arterial hypertension caused by carbamazepine). Riv Neurol 1987; 57: 333—335
- 5) Ropper AH, Brown RH: Adams and Victor's principles of neurology. 8th ed, McGraw-Hill, New York, 2005, pp 483—486
- 6) 大磯ユタカ : ADH 受容体異常症. 現代医学 1997 ; 44 : 399—403
- 7) 川村祐一郎, 平山智也, 長谷部直幸ら : 薬剤誘発性高血圧 自律神経系に作用するもの. 血圧 1999 ; 6 : 900—902
- 8) Iaria P, Blacher J, Asplanato M, et al: Une nouvelle cause d'hypertension artérielle résistante (A new cause of resistant arterial hypertension: coprescription with anticonvulsant treatments). Arch Mal Coeur Vaiss 1999; 92: 1005—1008
- 9) 古郡規雄, 高畑武功, 立石智則 : Carbamazepine 併用によって Nilvadipine の降圧効果の減弱をみた症例. Jpn J Clin Pharmacol Ther 2002 ; 33 : 143S—144S
- 10) 千葉厚郎 : Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. Annual Review 2002 神経, 柳沢信夫ら 編, 中外医学社, 東京, 2002, pp 158—165

### Abstract

#### Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated with carbamazepine-induced hypertension

Natsumi Furuta, M.D., Yukio Fujita, M.D., Akiko Sekine, M.D.,

Masaki Ikeda, M.D. and Koichi Okamoto, M.D.

Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine

A 21-year-old man developed idiopathic trigeminal neuralgia, and was admitted to our hospital. Although neuralgia was promptly resolved after oral carbamazepine (CBZ) administration, he developed arterial hypertension (from 110/60 mmHg to 170/126 mmHg) followed by consciousness disturbance several days after the initiation of carbamazepine. MRI T2-weighted, FLAIR and ADC images demonstrated transient hyperintense lesions of the bilateral fronto-parieto-occipital subcortical white matter. These lesions showed isointensity on diffusion-weighted images. Since these alterations suggested the presence of vasogenic edema induced by hypertension, we diagnosed him as having reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) induced by hypertension. Persistent hypertension despite the administration of various anti-hypertension drugs finally improved after oral CBZ therapy was discontinued. Therefore, we considered that hypertension was induced by oral CBZ therapy. This is a rare case in which high blood pressure was caused by CBZ. There is no previous report of RPLS induced by CBZ administration. Further investigation to determine whether CBZ is capable of causing arterial hypertension is warranted.

(Clin Neurol, 49: 191—193, 2009)

**Key words:** carbamazepine, hypertension, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS), idiopathic trigeminal neuralgia